

## 아스피린 혹은 와파린 복용 중 진단된 대장암의 임상 특징

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병연구소

신성재 · 김병창 · 박수영 · 김성애 · 김태일 · 김원호

### Characteristics of Colon Cancer Diagnosed in Patients Taking Aspirin or Warfarin

Sung Jae Shin, M.D., Byung Chang Kim, M.D., Sooyoung Park, M.D., Sungai Kim, M.D.,  
Tae Il Kim, M.D., and Won Ho Kim, M.D.

Department of Internal Medicine and Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background/Aims:** Warfarin and aspirin are commonly used to prevent cardiovascular diseases. Aspirin was recently found to have chemopreventive effects on colon cancer and polyps by inhibiting cyclooxygenase-2. Therefore, we evaluated whether the symptoms of bleeding related with aspirin or warfarin could be a clue in early detection of colon cancer. We also assessed the effect of aspirin on the development of synchronous polyps. **Methods:** A total of forty-one and 16 patients diagnosed as colon cancer, taking aspirin or warfarin respectively were enrolled. In addition, 171 patients with colon cancers were age and gender matched as a control group. We investigated the difference of clinical features and laboratory findings among three groups. **Results:** The incidence of bleeding was 81.3% (warfarin), 53.7% (aspirin), 40.4% (control). Among three groups, location and size of cancer, number of lymph nodes involvement and stages were not different, but the number of patients in Duke stage D in warfarin group (n=1, 6.3%) were less than that of the control (n=44, 25.7%) (p=0.049). The extent of circumferencial involvement by cancer was lower in aspirin group (67%) than in the control group (80%) (p=0.035). The percentage of patients with synchronous polyps and mean number of synchronous polyps in aspirin group (34.1%, 0.68, respectively) was lower than that of control group (53.6%, 1.69, respectively) (p=0.029, 0.008, respectively). **Conclusions:** Bleeding related with aspirin or warfarin usage had no effect on the early diagnosis of colon cancer. However, lower incidence of Duke stage D in warfarin group might be related to anti-metastatic effect of warfarin. In addition, aspirin may have a role in suppressing the development of synchronous polyps. (Korean J Gastroenterol 2005;46:455-462)

**Key Words:** Colon cancer; Synchronous polyp; Aspirin; Warfarin; Early diagnosis

## 서론

대장암은 서구사회에서 암으로 인한 사망 중에 2번째를 차지하고, 최근 우리나라에서도 1988년 전체 암에서 차지하

는 비율이 6.8%에서 2001년 10.5%로 증가하였고 발생 빈도 역시 5위에서 4위로 상승하였다.<sup>1</sup> 소화기계 악성종양 중 가장 흔한 질환인 대장암이 서구에서 70대에 호발한다는 점에 비추어 볼 때 최근 급격한 노인인구 증가를 보이는 우리나라

접수: 2005년 4월 8일, 승인: 2005년 11월 30일  
연락처: 김원호, 120-752, 서울특별시 서대문구 신촌동 134번지  
연세대학교 의과대학 내과학교실  
Tel: (02) 2228-1950, Fax: (02) 393-6884  
E-mail: kimwonho@yumc.yonsei.ac.kr

Correspondence to: Won Ho Kim, M.D.  
Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea  
Tel: +82-2-2228-1950, Fax: +82-2-393-6884  
E-mail: kimwonho@yumc.yonsei.ac.kr

라에서 대장암의 발생빈도는 더욱 증가할 것이다. 이러한 노인인구의 증가는 여러 심혈관, 뇌혈관 질환의 발생 증가와 연관되며, 이에 따라 여러 약물을 사용하는데 가장 대표적인 것이 항혈소판 작용을 나타내는 아스피린과 항응고작용을 보이는 와파린이다. 아스피린은 아라키돈산(arachidonic acid)을 강력한 혈소판 응집물질인 트롬복산 A2 (thromboxane A2)로 전환시키는 cyclooxygenase 1 (COX-1) 효소를 억제함으로써 항혈소판작용을 나타낸다. 와파린은 비타민 K 의존 혈액 응고요소, 즉 factor II, VII, IX, X과 protein C, S의 생성을 차단하여 혈액 응고를 방지한다. 따라서 이들은 출혈 경향을 증가시키며, 특히 아스피린은 위장관 점막보호에 필수적인 프로스타글란딘 생성을 저하시켜 소화성 궤양, 출혈, 천공 등의 부작용을 초래한다. 와파린은 아스피린보다 출혈 경향이 더 강력하므로 이를 방지하기 위해 프로트롬빈 시간을 주기적으로 측정해야 한다.

와파린 복용 중 하부 위장관 출혈로 내원한 환자에서 조기에 대장암을 진단할 수 있다<sup>2</sup>고 하지만, 이러한 출혈 경향을 나타내는 약물에 의한 하부 위장관 출혈이 대장암의 조기진단 단서로 작용할 수 있는지에 대한 연구는 미미한 실정이다. 이에 저자는 아스피린과 와파린 복용 중 나타나는 여러 증상이 대장암의 조기진단 단서로 작용할 수 있는지 알아보고자 하였고, 더불어 최근 아스피린 같은 비스테로이드항염제가 cyclooxygenase 2 (COX-2) 효소를 차단하여 소화기계 종양, 특히 대장암과 대장 용종의 위험성을 감소시킨다<sup>3,4</sup>는 것이 알려져 있는바, 아스피린을 복용한 대장암 환자에서 아스피린이 대장암과 동시 용종에 대하여 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원에서 1999년 1월부터 2003년 12월까지 5년 동안 대장암으로 진단받은 환자 중 아스피린 혹은 와파린을 복용한 환자를 증례군으로, 이러한 약물을 복용하지 않은 환자를 대조군으로 삼았다. 증례군 중 아스피린 복용군은 대장암 진단 전까지 최소 1년 이상 복용한 환자를, 와파린 복용군은 진단 전 최소 6개월 이상 복용한 환자를 대상으로 하였다. 그리고 대조군은 증례군과 성별, 나이가 일치하며 증례군의 대장암 진단일로부터 1년 이내에 진단받은 환자 중 가장 가까운 시기에 진단받은 환자를 3배수로 선정하였다.

### 2. 방법

이 연구는 후향 연구로 아스피린 복용군, 와파린 복용군

과 대조군의 대장암 진단 당시와 추적 검사 시 의무 기록을 기초로 증례군의 약물 복용 용량과 기간, 원인을 알아보았다. 각 대상집단의 임상 특성, 종양 특징, 동시 용종과 치료 방법에 대하여 알아보았다. 대상집단의 임상 특성으로 나이, 성별, 내원 당시 주요 증상, 일반 혈액검사, 특수 혈액검사, CEA 등을 조사하였다. 종양 특징으로는 종양의 위치·크기, 조직 유형·병기, 림프절 전이 개수, 장관 내 원주상 비율 등을 조사하였다. 이 중 종양의 위치, 크기, 병기, 림프절 전이 개수는 수술 소견을 우선 참조하였고, 수술을 시행하지 않은 경우 위치, 병기는 대장내시경 소견과 방사선 소견을 참조하였다. 조직 유형에서 대장내시경 조직검사 결과와 수술 조직검사 결과가 다를 경우 수술 소견을 우선시하였으며, 장관 내 원주상 비율은 원칙적으로 내시경기록을 참고하였으나 수술소견이 있을 경우 이를 우선시하였다. 동시 용종에서는 내시경 소견과 수술 소견을 참조로 각 집단의 동시 용종 동반비율과 평균 개수를 알아보았고, 치료방법은 수술, 항암치료, 방사선치료, 항암방사선 동시치료, 기타로 나누어 분석하였다.

### 3. 자료 분석과 통계

모든 기술 자료는 평균±표준편차와 백분율(%)로 나타내었고, 비교 가능한 두 집단 혹은 세 집단의 자료 분석에서는 t-test, Kruskal-Wallis test, Chi-square test를 이용하였다. 이번 연구에서 평균, 표준편차 등 모든 자료의 통계처리는 개인용 컴퓨터 통계프로그램 SPSS (Windows release 11.0) package를 사용하였으며, 통계 유의수준은 95%로 하였다.

## 결 과

### 1. 증례군의 약물 복용 용량과 기간, 원인

아스피린 복용군과 와파린 복용군의 평균 복용 용량과 기

**Table 1.** Dose, Duration and Underlying Diseases of Aspirin or Warfarin Administration

	Aspirin (n=41)	Warfarin (n=16)
Dose (mg)	100	5
Duration (yrs)	5.8	5.9
Underlying disease		
CAOD	30 (73.2%)	0 (0.0%)
VHD	0 (0.0%)	11 (68.8%)
Atrial fibrillation	1 (2.4%)	4 (25.0%)
CVA	5 (12.2%)	1 (6.2%)
Others	5 (12.2%)	0 (0.0%)

CAOD, coronary artery occlusive disease; VHD, valvular heart disease; CVA, cerebrovascular accident.

간은 각각 100 mg, 5.8년과 5 mg, 5.9년이였다. 약물 복용 원인은 아스피린 복용군에서는 관상동맥 폐쇄 질환이 전체 41예 중 30예로 가장 많았으며, 와파린 복용군에서는 심장판막 질환이 16예 중 11예로 가장 많았다(Table 1).

## 2. 내원 당시 주 증상

내원 당시 주 증상을 크게 흑혈변, 선혈변 등을 포함한 위

**Table 2.** Main Symptoms of Colon Cancer in Aspirin, Warfarin and Control Group

	Aspirin (n=41)	Warfarin (n=16)	Control* (n=171)	p-value
Gross bleeding				
Melena	3	3	6	
Hematochezia	17	10	50	
Blood tinged stool	2	0	11	
Subtotal	22 (53.7%)	13 (81.3%)	67 (40.4%)	0.004 <sup>†</sup>
Non-bleeding				
Anemia	4	1	4	
Constipation	5	1	17	
Diarrhea	1	0	10	
Change in stool caliber	1	0	13	
Abdominal pain	7	0	43	
Routine check-up	1	1	11	
Others	0	0	1	
Subtotal	19 (46.3%)	3 (18.7%)	99 (59.6%)	

\* Missing data in 5 cases.

<sup>†</sup> Warfarin vs. control.

장관 출혈과 설사, 변비, 배변습관의 변화, 복통 등을 포함한 비출혈로 나누었을 때 출혈은 아스피린 복용군에서 53.7%, 와파린 복용군에서 81.3%, 대조군에서 40.4%였다. 이 중 와파린 복용군과 대조군 사이에 유의한 차이가 있었다( $p=0.004$ ) (Table 2).

## 3. 임상 특성

진단 당시 혈색소치는 아스피린 복용군, 와파린 복용군과 대조군에서는 각각 11.7 g/dL, 9.6 g/dL, 11.5 g/dL로 와파린 복용군에서 가장 낮았으며 대조군과 비교하여 유의하였다( $p=0.040$ ). 평균 프로트롬빈시간(INR)과 부분 트롬보플라스틴시간(PTT)은 와파린 복용군에서 아스피린 복용군과 대조군에 비하여 유의하게 연장되어 있었다(Table 3).

## 4. 대장암의 특징

대장암의 위치는 아스피린 복용군과 대조군에서 직장예 각각 48.7%와 48.0%로 가장 많았다. 와파린 복용군에서는 에스자 결장에 56.2%로 가장 많았으나 위치에 따른 세 군간의 차이는 없었다. 원발암의 평균 크기는 아스피린 복용군, 와파린 복용군, 대조군에서 각각 5.3×3.7 cm, 4.7×2.9 cm, 5.6×3.9 cm로 와파린 복용군에서 가장 크기가 작았으나 유의성이 없었다. 조직 유형은 아스피린 복용군, 와파린 복용군, 대조군에서 중등도의 선암이 각각 75.0%, 78.6%, 73.5%로 가장 많았고, 진단 당시 병기는 세 군 모두에서 Duke 병기 C2가 가장 많았다. 와파린 복용군에서 Duke 병기 D는 6.3%로 대조군의 25.7%와 비교하여 유의하게 낮았다( $p=0.049$ ). 림프절 전이 개수는 아스피린 복용군, 와파린 복용군, 대조군에서 각각 1.3, 2.0, 1.7개로 아스피린군에서 가장 적었으나 유의성이 없었고, 대장암의 장관 내 원주상 비율은 아스피린 복용군, 와파린 복용군, 대조군에서 각각

**Table 3.** Baseline Characteristics of Patients in Aspirin, Warfarin and Control Group

	Aspirin (n=41)	Warfarin (n=16)	Control (n=171)	p-value
Age (yrs)	67.4	63.7	66.3	-
Sex M/F (male %)	32/9 (78%)	12/4 (75%)	132/39 (77%)	-
WBC (/mm <sup>3</sup> )	7,472±2,467	7,476±2,322	7,850±2,769	0.652
Hb (g/dL)	11.7±2.8	9.6±3.7	11.5±2.5	0.040*
Platelet (×1,000/mm <sup>3</sup> )	268±80	284±97	282±88	0.621
PT (INR <sup>†</sup> )	1.0±0.3	2.9±2.0	1.0±0.1	0.001* <sup>‡</sup>
PTT (sec)	32.3±5.7	42.2±11.7	32.8±3.7	0.003* <sup>‡</sup>
Preoperative CEA (ng/mL)	21.4±46.1	12.9±26.3	12.9±78.0	0.576

\* Warfarin vs. control; <sup>†</sup> INR, international normalized ratio; <sup>‡</sup> Aspirin vs. warfarin.

WBC, white blood cell; Hb, hemoglobin; PT, prothrombin time; PTT, partial thromboplastin time; CEA, carcinoembryonic antigen.

**Table 4.** Characteristics of Colon Cancer in Aspirin, Warfarin and Control Group

Characteristics	Aspirin (n=41)	Warfarin (n=16)	Control (n=171)	p-value
Location (%)				
Cecum	1 (2.4%)	0 (0.0%)	3 (1.8%)	NS
Ascending colon	8 (19.6%)	2 (12.5%)	25 (14.5%)	NS
Transverse colon	1 (2.4%)	0 (0.0%)	12 (7.0%)	NS
Descending colon	1 (2.4%)	0 (0.0%)	7 (4.1%)	NS
Sigmoid colon	10 (24.5%)	9 (56.2%)	42 (24.6%)	NS
Rectum	20 (48.7%)	5 (31.3%)	82 (48.0%)	NS
Size (cm)	5.3×3.7	4.7×2.9	5.6×3.9	NS
Pathology (%)				
Adenocarcinoma, W-D	5 (12.5%)	2 (14.3%)	31 (18.2%)	NS
Adenocarcinoma, M-D	30 (75.0%)	11 (78.6%)	125 (73.5%)	NS
Adenocarcinoma, P-D	4 (10.0%)	1 (7.1%)	3 (1.8%)	NS
Others	1 (2.5%)	0 (0.0%)	11 (6.5%)	NS
Stage (%)				
Duke A	2 (4.9%)	1 (6.3%)	20 (11.7%)	NS
B1	6 (14.6%)	0 (0.0%)	15 (8.7%)	NS
B2	10 (24.4%)	3 (18.7%)	39 (22.8%)	NS
C1	0 (0.0%)	1 (6.3%)	7 (4.1%)	NS
C2	17 (41.5%)	10 (62.4%)	46 (27.0%)	NS
D	6 (14.6%)	1 (6.3%)	44 (25.7%)	0.049*
No. of LN involvement	1.3±1.7	2.0±2.4	1.7±3.8	NS
Circumference (%) <sup>†</sup>	67±26	70±21	80±24	0.035 <sup>‡</sup>

NS, non-significant; W-D, well differentiated; M-D, moderate differentiated; P-D, poorly differentiated; LN, lymph node.

\* Warfarin vs. control; <sup>†</sup> Circumference of bowel lumen involved by cancer; <sup>‡</sup> Aspirin vs. control.**Table 5.** Number of Patients with Synchronous Polyps and Mean Number of Synchronous Polyps in Aspirin, Warfarin and Control Group

	Aspirin (n=41)	Warfarin (n=16)	Control* (n=171)	p-value
A: Total no. of syn polyps	28	15	237	-
B: No. of patients with syn polyp	14 (34.1%)	8 (50%)	75 (53.6%)	0.029 <sup>†</sup>
A/n <sup>‡</sup>	0.68±1.49	0.93±1.34	1.69±2.50	0.008 <sup>‡</sup>
A/B <sup>§</sup>	2.00±2.00	1.87±1.35	3.16±2.66	NS

NS, non-significant; syn, synchronous.

\* Missing data in 31 cases; <sup>†</sup> Aspirin vs. control; <sup>‡</sup> Total synchronous polyps divided by the number of each group;<sup>§</sup> Total synchronous polyps divided by the number of patients with synchronous polyps.

67%, 70%, 80%로 아스피린 복용군이 대조군과 비교하여 유의하게 낮았다( $p=0.035$ ) (Table 4).

#### 5. 동시 용종 비율과 개수

동시 용종의 동반비율은 아스피린 복용군, 와파린 복용군, 대조군에서 각각 34.1%, 50.0%, 53.6%로 아스피린 복용군에서 가장 낮아 대조군과 유의한 차이가 있었다( $p=0.029$ ). 동시 용종의 개수는 전체 용종을 각 군의 전체 환자수로 나누었을 때 아스피린 복용군, 와파린 복용군, 대조군에서 각각 0.68개, 0.93개, 1.69개로 아스피린 복용군에서 가장 적었으며 대조군에 비해 유의한 차이가 있었다( $p=0.008$ ). 그러나 전체 용종을 용종을 가진 환자수로 나눈 경우는 유의한 차이가 없었다(Table 5).

#### 6. 치료방법

대장암의 치료는 수술, 화학요법, 방사선치료, 화학방사선 동시요법 등을 시행하였으며 아스피린 복용군, 와파린 복용군과 대조군 모두에서 수술이 각각 82.9%, 68.9%, 81.9%로 가장 많았으며 세 군 사이에 치료방법에 따른 차이는 없었다.

### 고 찰

아스피린과 와파린은 심혈관, 뇌혈관 질환을 가진 환자에서 흔히 처방되는 약이며 최근 순환기질환 예방을 위해 사용이 증가하고 있다. 이러한 약물은 여러 장기에 출혈 경향을 증가시키는데, 특히 동반질환이 있을 경우 출혈 빈도와 강도가 증가한다. 출혈 경향은 아스피린에 비하여 와파린을 복용한 경우 흔하다. 심근경색 환자에서 아스피린을 복용한 경우보다 와파린을 복용한 경우 약 4배,<sup>5</sup> 허혈 뇌질환의 경우 약 1.5배<sup>6</sup> 정도 출혈 빈도가 더 높다. 심혈관계 질환으로 와파린을 복용 중인 환자에서 출혈 경향은 평균 프로트롬빈 시간과 직접 상관관계가 있으며,<sup>7</sup> 그 외 65세 이상, 위장관 병변, 뇌경색, 신질환 등과 같은 동반 질환, 아스피린 등과 같은 약물 복용력과 관련이 있다.<sup>8</sup> 이번 연구에서도 와파린 복용군에서 평균 프로트롬빈 시간은 2.93으로 70%의 환자가 판막질환자임을 고려할 때 유지목표 범위 내에서 출혈이 발생하였다. 이는 와파린 이외에 다른 원인, 즉 동반 질환이 있음을 강력히 시사한다. 따라서 일반적으로 평균 프로트롬빈 시간 3.0 이하에서 반복적인 위장관, 요로계의 출혈이 있을 경우 악성 종양 등과 같은 동반 질환의 가능성을 고려하여 적극적으로 원인 조사를 해야 한다.<sup>8</sup>

각각 뇌경색증, 심실세동, 심장판막 질환으로 와파린 복용 중 하부 위장관 출혈로 내원한 환자 3명이 대장내시경 검사에서 대장암으로 진단받고 이러한 출혈이 대장암의 조

기진단 단서로 작용할 수 있었다<sup>2</sup>는 보고나 와파린 복용 중 하부 위장관 출혈로 내원하여 초기에 대장암으로 진단되어 수술을 시행함으로써 예후가 좋았다<sup>9</sup>는 증례는 있었으나, 아스피린과 와파린 사용과 연관된 출혈 증상이 대장암의 조기진단 단서로 작용하였다는 광범위한 연구는 미미한 실정이다.

이번 연구에서 출혈 등의 증상으로 내원한 환자는 와파린 복용군에서 81.3%로 아스피린 복용군과 대조군의 53.7%, 40.4%와 비교하여 높았다. 일반 혈액검사에서 혈색소치가 가장 낮은 점으로 보아 와파린 복용군에서 출혈 빈도와 강도는 아스피린 복용군과 대조군에 비하여 증가하였고, 종양의 평균 크기도 유의한 차이는 없었으나  $4.7 \times 2.9$  cm로 아스피린 복용군과 대조군의  $5.3 \times 3.7$  cm,  $5.6 \times 3.9$  cm와 비교하여 가장 작았다. 그러나 조기 대장암의 진단기준을 림프절 전이와 상관없이 암이 대장점막이나 점막하층까지 국한된 것으로 정의할 때,<sup>10</sup> 이번 연구에서는 이러한 와파린과 아스피린 복용군의 출혈 증상이 조기 대장암의 진단으로 이어지지 못하였다. 그런데 와파린 복용군에서 Duke 병기 D는 6.3%로 대조군의 25.7%와 비교하여 유의하게 낮았으며( $p=0.049$ ), 이는 와파린의 전이 억제효과와 관련 있으리라 추정된다.<sup>11</sup>

동물실험 연구에서 암세포가 혈액 내로 침범할 경우 대부분의 암세포는 24시간 내에 파괴되고 단지 0.1%만이 3일 이후에도 살아남으며<sup>12</sup> 여기에 자연살상세포,<sup>13</sup> 대식세포,<sup>14</sup> 다형백혈구,<sup>15</sup> 항체<sup>16</sup> 등이 관여한다. 반면, 혈액 내의 암은 혈전 형성을 증가시키는데 이때 중요한 역할을 하는 것이 피브린<sup>17,18</sup>이다. 이러한 피브린은 자연살상세포로부터 암세포를 보호하며,<sup>19-21</sup> 전이암세포의 혈관 생성을 증가시켜<sup>22</sup> 전이 암 형성에 중요한 역할을 한다. 인위적으로 맹장암을 유발시킨 쥐에 항응고제를 투여하니 쥐는 대조군에 비하여 간 전이가 15% 줄어들었고,<sup>23</sup> 항응고제를 사용한 소세포암 환자에서 암의 진행이 억제되고 생존기간도 증가하지만, 두경부, 전립선과 대장암에서는 효과가 없었다.<sup>24</sup> 따라서 여러 보고를 고려할 때 이번 연구에서 관찰된 대장암에서 항응고제의 항전이효과에 대해서는 추후 광범위한 연구가 필요하다.

아스피린 등과 같은 비스테로이드 항염제는 소화기계 종양, 특히 대장암과 전구병변인 용종의 위험성을 감소시키며,<sup>3,4,25-27</sup> 그 기전의 하나로 COX-2 효소와 관련된 세포증식 억제가 있다.<sup>28,29</sup> 이번 연구에서도 이러한 아스피린 복용에 따른 항대장암과 항용종 효과는 아스피린 복용군에서 대장암의 장관 내 원주상 비율이 낮고, 또한 동시 용종의 비율이 낮으며 평균 용종 개수가 낮은 것으로 나타났다.

장관 내 대장암의 원주상 비율은 아스피린 복용군, 와파린 복용군과 대조군에서 각각 67%, 70%, 80%로 아스피린

복용군에서 가장 낮았는데 이는 아스피린의 작용기전과 밀접한 관련이 있다. 아스피린의 위장관에 대한 작용기전은 크게 2가지 경로로 나타나는데, 위장관 내에서 흡수되지 않은 약물에 의한 병변 내 직접 작용과<sup>30,31</sup> 전신 흡수되어 혈류공급을 따라 병변부위에 작용하는 간접 작용이다.<sup>30</sup> 이 중 직접 작용기전은 아스피린을 복용하는 환자에서 대장 출혈, 궤양, 협착 등과 같은 증상이 대부분 오른쪽 대장에서 더욱 더 두드러지는 점<sup>30</sup>에서 소화관을 통한 아스피린의 대장암에 대한 직접 항암효과를 설명할 수 있다.

대장암과 동반된 동시 용종 비율은 아스피린 복용군, 와파린 복용군과 대조군에서 각각 34.1%, 50.0%, 53.6%로 아스피린 복용군에서 가장 낮았으며 이는 조 등<sup>32</sup>이 발표한 우리나라의 대장암과 동반된 동시 용종 비율 46.4%와 비교해도 낮았다. 또한, 용종을 갖고 있는 환자의 평균 용종 개수는 세 군 간에 차이를 보이지 않았으나, 아스피린의 항용종 효과는 새로운 용종의 발생을 억제한다는 면에서 용종이 없는 환자를 포함하여 전체 환자군으로 나눈 경우 평균 용종 개수는 아스피린 복용군, 와파린 복용군, 대조군에서 각각 0.68개, 0.93개, 1.69개로 아스피린 복용군에서 가장 낮았다. 대장암으로 치료 받은 환자에서 치료 후 평균 31개월간 아스피린을 복용한 환자군에서 대조군에 비하여 용종 비율이 10% 낮으며, 평균 용종 개수도 0.3개로 대조군의 0.49개에 비하여 낮다<sup>4</sup>는 보고나, 용종절제술을 받은 환자를 대상으로 용종 절제 후 하루 평균 아스피린 81 mg을 복용한 군에서 대조군에 비해 용종이 5.2% 적었다<sup>3</sup>는 사실은 아스피린의 용종생성 억제효과를 보여 주는 것이다. 이는 아스피린의 COX-2 효소억제와 관련된 세포사멸과 혈관생성 억제와 관련이 있다. 사람의 정상 대장상피세포에서는 COX-2 효소가 증가되어 있지 않으나 대장암과 선종 부위에서는 각각 90%, 40% 정도 증가되며<sup>33</sup> 이는 아스피린의 대장선종에 대한 억제작용 기전을 보여준다. 그 외 알려진 기전으로 아스피린의 DNA에 대한 NF- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B), PPAR $\delta$  (peroxisome-proliferator-activated receptor  $\delta$ )의 억제가 있다.<sup>34,35</sup>

항대장암, 항용종 효과와 관련된 아스피린의 용량과 복용기간에 대해서는 아직 정립되어 있지 않다. 저용량 아스피린(81 mg)을 복용한 경우 고용량(325 mg) 복용군에 비하여 동반 선종의 비율과 평균 개수가 적었고,<sup>3</sup> 이번 연구에서도 저용량의 아스피린(100 mg) 복용 시에도 용종 억제에 효과적이었다. 그러나 가족 대장용종증 환자의 경우에는 선택 COX-2 효소 억제제인 celecoxib 400 mg 복용군에서 100 mg 복용군에 비하여 용종 치료에 효과적이었다.<sup>36</sup> 아스피린의 복용 기간은 최소 10년 이상 복용해야 대장암과 대장용종의 예방에 효과적<sup>37</sup>이라는 견해와 약 3년 이상의 복용만으로 이와 같은 효과를 볼 수 있다<sup>3</sup>는 의견이 있었다. 이번

연구의 평균 복용기간은 약 5.8년이었고 이 기간의 복용으로도 용종 억제효과를 기대할 수 있었다. 이러한 상반된 여러 연구 결과를 고려할 때 항대장암, 항용종 효과를 나타내기 위한 아스피린 용량과 복용기간에 대해서는 추후 광범위한 연구가 필요하다.

이번 연구의 제한점으로 아스피린과 와파린 복용군의 규모가 46예와 16예로 적었고, 대장암 억제에 효과가 있다고 알려진 엽산, 칼슘, 에스트로젠에 대한 대장암 환자 각 대상군의 기초조사가 이루어지지 않아 이러한 변수에 의한 혼란을 배제할 수 없었다. 또한 대장내시경 검사에서 장관 내 원주상 비늘 측정 시 시술자에 따른 주관 차이가 있을 수 있어 수술 후 검체에 대하여 정확한 비늘을 측정하였으나 일부 수술받지 않은 환자에 대해서는 시술자에 따른 주관 개입이 작용할 수 있었다. 아스피린의 경우 항용종 억제효과는 선종에 대해 작용하는 것이므로 가능한 모든 용종의 조직 결과를 확인하였으나 일부에서는 조직 유형을 확인할 수 없었다. 또한 내시경검사서 대장암에 의해 대장내시경이 통과하지 못할 경우 대장암 근위부의 용종 유무와 개수를 확인할 수 없었다.

결론으로, 대장암으로 진단 받은 환자 중 진단 시 아스피린 혹은 와파린을 복용 중이던 환자에서 출혈 등의 증상이 이러한 약물을 복용하지 않은 환자에 비하여 흔하지만 출혈 등이 질병의 조기진단 단서로는 작용하지 않았고, 와파린 복용군에서 Duke 병기 D가 대조군에 비하여 유의하게 적은 것은 와파린의 항전이 효과와 관련 있으리라 추정한다. 또한 아스피린 복용군에서 대조군에 비하여 대장암의 장관 내 원주상 비늘이 낮고, 동시 용종의 비율과 평균 개수가 적은 것은 아스피린의 항대장암, 항용종 효과일 수 있으며 아스피린의 용량과 복용기간에 대해서는 다양한 의견이 있으므로 이에 대한 연구가 필요하다.

## 요 약

**목적:** 심혈관, 뇌혈관 질환의 예방을 위하여 항혈소판작용을 나타내는 아스피린과 항응고작용을 가진 와파린을 사용한다. 대장암이나 위암이 있는 환자에서 이러한 약제를 사용하면 병변에서 출혈이 일어날 수 있다. 연구자는 아스피린 또는 와파린을 복용하던 중 진단된 대장암의 임상 특징을 알아보고 출혈 등의 증상이 대장암의 조기 진단 단서로 작용할 수 있는지 증례-대조 연구로 알아보고자 하였다. **대상 및 방법:** 1999년 1월부터 2003년 12월까지 5년 동안 연세대학교 부속 세브란스병원에 입원하였던 대장암 환자 중 진단 당시 아스피린과 와파린을 복용한 환자 각각 41예와 16예를 찾아 증례군으로 하였다. 그리고 이들 증례군과 나이, 성별이 같은 대장암 환자를 각각 3배수 선정하여 대

조군으로 하였다. 각 군 사이에 내원 당시 주 증상, 혈액검사, 종양의 특성, 동시 용종을 비교하였다. 결과: 주 증상이 혈변인 경우는 아스피린 복용군, 와파린 복용군과 대조군에서 53.7%, 81.3%, 40.4%로 와파린 복용군이 대조군에 비해 높았으며( $p=0.004$ ), 진단 당시 혈색소치는 각각 11.7 g/dL, 9.6 g/dL, 11.5 g/dL로 와파린 복용군이 대조군에 비해 낮았다( $p=0.040$ ). 진단 당시 종양의 위치, 크기, 림프절 전이 개수와 병기는 세 군 사이에 차이가 없었으나, 와파린 복용군에서 Duke 병기 D가 6.3%로 대조군 25.7%에 비해 낮았다( $p=0.049$ ). 대장암의 장관 내 원주상 비율은 아스피린 복용군, 와파린 복용군과 대조군에서 각각 67%, 70%, 80%로 아스피린 복용군이 대조군에 비해 낮았다( $p=0.035$ ). 동시 용종의 동반율은 각각 34.1%, 50.0%, 53.6%로 아스피린 복용군이 대조군에 비하여 낮았다( $p=0.029$ ). 동시 용종의 평균 개수도 0.68개, 0.93개, 1.69개로 아스피린 복용군이 대조군에 비해 낮았다( $p=0.008$ ). 결론: 대장암으로 진단받은 환자 중 진단 시 아스피린 혹은 와파린을 복용 중이던 환자에서 출혈 등의 증상이 이러한 약물을 복용하지 않은 환자에 비하여 흔하지만 이러한 증상이 질병의 조기 진단 단서로는 작용하지 않았고, 와파린 복용군에서 Duke 병기 D가 대조군에 비하여 유의하게 적은 것은 와파린의 항전이효과와 관련이 있으리라 추정된다. 또한, 아스피린 복용군에서 대조군에 비하여 대장암의 장관 내 원주상 비율이 낮고, 동시 용종 비율과 평균 개수가 적은 것은 아스피린의 항대장암, 항용종 효과인 것으로 생각한다.

색인단어: 대장암, 동시 용종, 아스피린, 와파린, 조기 진단

## 참고문헌

- Central cancer registry center in Korea national cancer center. Annual report of the central cancer registry in Korea, 2002.
- Carey RJ. Warfarin-induced rectal bleeding as clue to colon cancer. *Lancet* 1984;1:505-506.
- Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003; 348:891-899.
- Sandler RS, Halabi S, Baron JA, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:883-890.
- Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;347:969-974.
- Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-1451.
- Ansell T, Hirsh J, Dalen J. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001;119(suppl):22S-38S.
- Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989;87: 144-152.
- Norton SA, Armstrong CP. Lower gastrointestinal bleeding during anticoagulant therapy: a life-saving complication? *Ann R Coll Surg Engl* 1997;79:38-39.
- Morson BC. Factor influencing the prognosis of early cancer of rectum. *Proc Royal Soc Med* 1966;59:607-608.
- Hejna M, Raderer M, Zielinski CC. Inhibition of metastasis by anticoagulant. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:22-36.
- Fidler IJ. Metastasis: quantitative analysis of distribution and fate of tumor emboli labeled with  $^{125}\text{I}$ -5-iodo-2'-deoxyuridine. *J Natl Cancer Inst* 1970;45:773-882.
- Hanna N. Expression of metastatic potential of tumor cells in young nude mice is correlated with low levels of natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Int J Cancer* 1980;26:675-680.
- Fidler IJ. Eradication of metastases by tumoricidal macrophages: therapeutic implication. In: Liotta LA, Hart IR, ed. Tumor invasion and metastasis. Boston (MA): Nijhoff, 1982: 15-27.
- Glaves D. Role of polymorphonuclear leukocytes in the pulmonary clearance of arrested cancer cells. *Invasion Metastasis* 1983;3:160-173.
- Galton JE, Xue B, Hochwald GM, Thorbecke GJ. Derivation of transplantable, 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced chicken fibrosarcoma lines: differences in metastasizing properties and organ specificity. *J Natl Cancer Inst* 1982;69:535-541.
- O'Meara RA. Coagulative properties of cancer. *Irish J Med Sci* 1958;6:474-479.
- O'Meara RA. Fibrinolytic treatment of cancer. *Lancet* 1964;2: 963.
- Gorelik E, Bere WW, Herberman PB. Role of NK cells in the antimetastatic effect of anticoagulant drugs. *Int J cancer* 1984; 3:87-94.
- Gorelik E. Augmentation of the antimetastatic effect of anticoagulant drugs by immunostimulation in mice. *Cancer Res* 1987;47:809-815.
- Gunji Y, Gorelik E. Role of fibrin coagulation in protection of murine tumor cells from destruction by cytotoxic cells. *Cancer Res* 1988;48:5216-5221.
- Olander JV, Bremer ME, Marasa JC, Feder J. Fibrin-enhanced endothelial cell organization. *J Cell Physiol* 1985;125:1-9.
- Agostino D, Grossi CE, Clifton EE. Effect of heparin on cir-

- cultation Walker 256 carcinosarcoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1961;27:17-24.
24. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, et al. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate. Final report of VA Cooperative Study 75. *Cancer* 1984;53:2046-2052.
25. Suh O, Mettlin C, Petrelli NJ. Aspirin use, cancer, and polyps of the large bowel. *Cancer* 1993;72:1171-1177.
26. Boolbol SK, Dannenberg AJ, Chadburn A, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression and tumor formation are blocked by sulindac in a murine model of familial adenomatous polyposis. *Cancer Res* 1996;56:2556-2560.
27. Barnes CJ, Lee M. Chemoprevention of spontaneous intestinal adenomas in the adenomatous polyposis coli Min mouse model with aspirin. *Gastroenterology* 1998;114:873-877.
28. Shiff SJ, Koutsos MI, Qiao L, Rigas B. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit the proliferation of colon adenocarcinoma cells: effects on cell cycle and apoptosis. *Exp Cell Res* 1998;93:710-714.
29. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998;93:705-716.
30. Byrne MF, McGuinness J, Smyth CM, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced diaphragms and ulceration in the colon. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1265-1269.
31. Faucheron JL. Toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the large bowel. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:389-392.
32. Jo JH, Lee SG, Kim TI, Kim WH. Characteristics and risk factors of synchronous and metachronous polyp in colorectal cancer. *Korean J Gastroenterol* 2004;43:168-175.
33. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994;107:1183-1188.
34. Kopp E, Ghosh S. Inhibition of NF-kappa B by sodium salicylate and aspirin. *Science* 1994;265:956-959.
35. He TC, Chan TA, Vogelstein B, Kinzler KW. PPARdelta is an APC-regulated target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cell* 1999;99:335-345.
36. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;342:1946-1952.
37. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, Stampfer M, Colditz GA, Willett W. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 2003;348:891-899.